



TITLE:

プラナリアの再生におけるMAPKシグナル経路の機能解析(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

細田, 和孝

CITATION:

細田, 和孝. プラナリアの再生におけるMAPKシグナル経路の機能解析.
京都大学, 2016, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2016-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19884>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2016-07-15に公開; 許諾条件により要旨は2016-08-23に公開; 許諾条件により本文は2018-06-14に公開

(続紙 1)

京都大学	博 士 (理 学)	氏名	細田 和孝
論文題目	プラナリアの再生におけるMAPKシグナル経路の機能解析		
(論文内容の要旨)			
<p>プラナリアの体は、頭部・咽頭前部・咽頭部・尾部という 4 つの領域から成り立っている。そして、4 つの領域に切り分けても、それぞれの断片から、4 領域を持つ完全な 1 個体を再生することができる。なぜそのような小断片からプラナリアは体を再生ができるかという、成体になっても分化多能性幹細胞であるネオブラストを全身に保持していること、切断後に残った断片から体全体の位置情報を作り直すことができること、ネオブラストが新たに再編成された位置情報に応じた細胞に分化することで、高い再生能力を発揮している。近年、体の前後軸に沿った位置情報を作る分子メカニズムとして、前方の ERK シグナル、後方からの β カテニン・シグナルの 2 つのシグナルのせめぎ合い(具体的には β カテニン・シグナルが ERK シグナルに対して拮抗的に作用する)で実行されていることが明らかにされている。具体的には、頭部領域は ERK シグナルによって、尾部領域は β カテニン・シグナルによって、咽頭部は ERK シグナルと β カテニン・シグナルの両方が入ることによって形成されることが明らかにされてきた(Umesono et al., Nature 2013)。さらに β カテニン・シグナルについては、他の動物で明らかにされてきた遺伝子ネットワークがプラナリアでも駆動していることが明らかにされている(Yazawa et al., PNAS 2010)。</p> <p>そのような背景の中、本研究では、第一章では、ERK シグナルについても、β カテニン・シグナルに見られたように、他の動物で保存されている遺伝子ネットワークが稼働していること、第二章では、今まで謎とされてきた咽頭前部を形成するのに必要な新規の遺伝子を同定したこと報告している。具体的には、第一章で、多細胞動物で広く保存されている ERK シグナルの上流因子として知られている MEK1/2, Raf ファミリーの因子を当研究室の保持する expressed sequence tag (EST) ライブラリより探索し、得られた候補遺伝子の系統解析および機能阻害実験を行ったところ、再生に必要な MEK1/2 ホモログ遺伝子、Raf ホモログ遺伝子を見つけ、それらの遺伝子の詳しい機能解析により、同定した MEK1/2 ホモログ遺伝子、Raf ホモログ遺伝子は ERK のリン酸化に必要であり、また ERK 下流の遺伝子の発現を誘導するのに必要な遺伝子であることを報告している。</p> <p>また第二章では、プラナリアの再生時において、頭部再生芽と尾部再生芽との遺伝子発現について次世代シーケンサーを用いて比較し、頭部再生芽で発現の多い遺伝子をリストアップし、その中から RNA 干渉法で表現型の出た遺伝子について解析を進めた。その中の一つが ERK シグナルの上流因子として知られる MAPK/ERK kinase kinase 1 と高い相同性を示したので、<i>Djmek1</i> 遺伝子と命名し、詳細な機能解析を行っている。興味深いことに、RNA 干渉法による <i>Djmek1</i> 遺伝子のノックダウン個体では、咽頭の形成位置が前方にずれること、咽頭前部での腸管の融合が見られないことが明かとなった。すなわち、それらの表現型は咽頭前部領域が形成されなかったことに起因していることから、<i>Djmek1</i> 遺伝子は咽頭前部領域の形成に不可欠な遺伝子であることを初めて明らかにした。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

*Djmeckl*遺伝子は他の動物ではERKシグナルの上流因子として同定されている。しかし、本研究では、*Djmeckl*遺伝子はERKシグナルの活性化を促すだけでなく、 β カテニンの活性を抑制すること、ゼノパス受精卵にプラナリアの*Djmeckl*遺伝子を発現させる実験で明らかにしている。すなわち、*Djmeckl*遺伝子は前方からのERKシグナルを上げると同時に、後方からの β カテニン・シグナルを積極的に抑えることで咽頭前部領域を形成する機能を持つことを明らかにしている。

本研究によって、プラナリアの体の4領域が、前方のERKシグナル、後方からの β カテニン・シグナルのせめぎ合いで形成されること、特に咽頭前部領域の形成には、両方のシグナルに同時に作用する*Djmeckl*遺伝子が重要な機能を担っていることが初めて明らかにされた。また、本研究によって、体のプロポーションが一定に保たれる仕組みについても、アプローチの糸口を作った研究として価値あるものと認定した。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認めた。また、平成28年3月9日に、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日：平成28年8月23日以降